

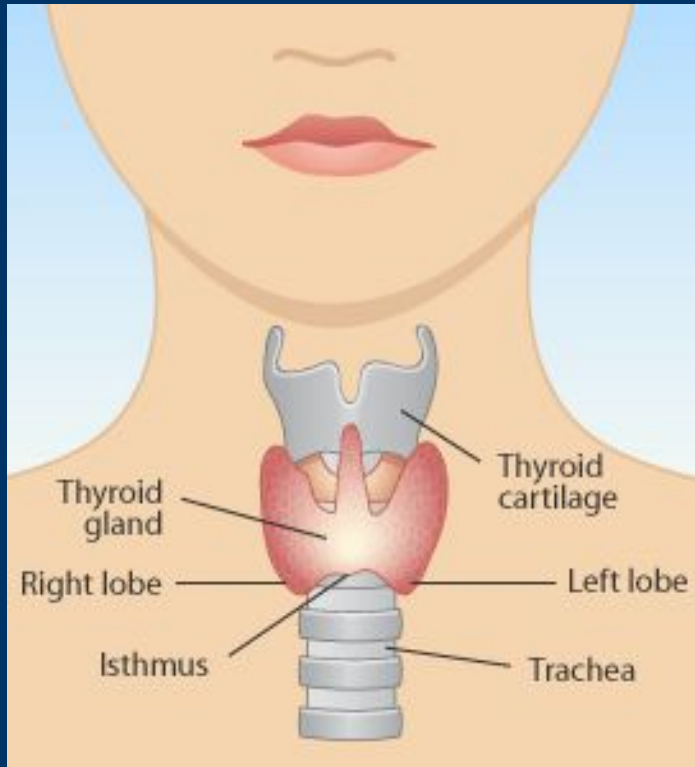
Биохимия и молекулярная биология

*Лекция **13.** Гормоны щитовидной и поджелудочной желез*

План лекции

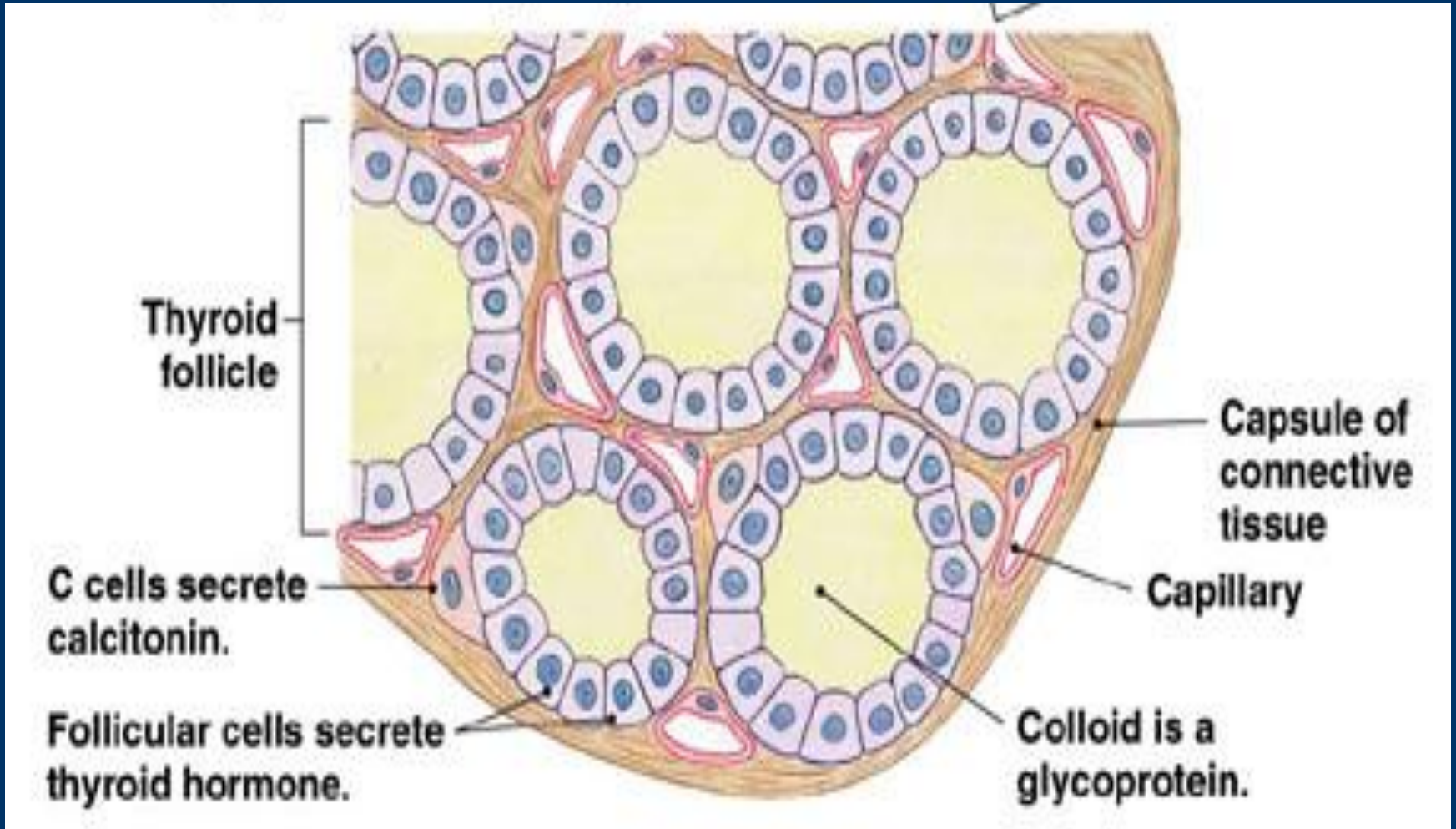
- Синтез, секреция, транспорт, механизм действия тиреоидных гормонов
- Мишени и регуляция метаболизма тиреоидными гормонами
- Синтез, секреция и транспорт гормонов поджелудочной железы
- Мишени и механизм действия гормонов поджелудочной железы
- Гормоны ПЖЖ в регуляции метаболизма

Щитовидная железа



Щитовидная железа человека состоит из двух долей и перешейка. У трети людей имеется добавочная пирамидальная доля, отходящая от перешейка. Средний вес щитовидной железы взрослого человека составляет **15-30г.**

Клетки щитовидной железы



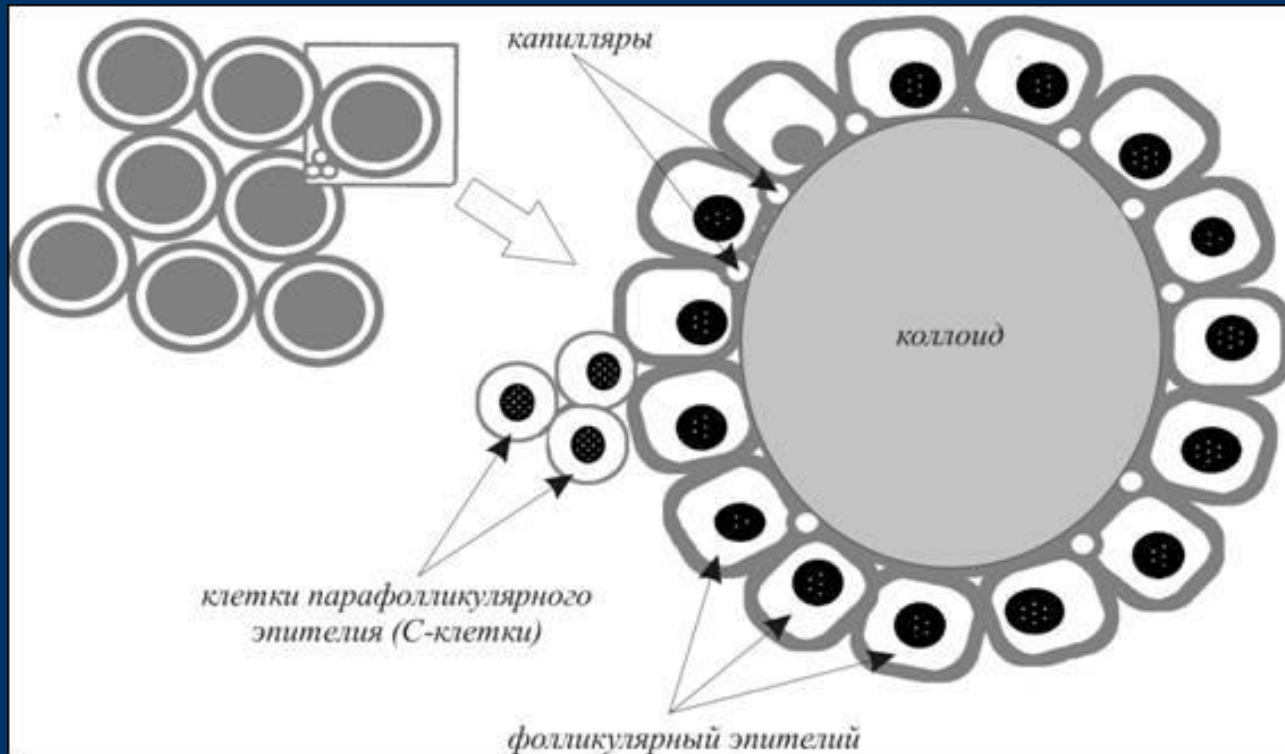
Тиреоидные гормоны

В паренхиме щитовидной железы различают три основных типа клеток : А-клетки (тироциты) являются преобладающими и занимаются выработкой гормонов щитовидной железы). Клетки образуют округлые образования - фолликулы, в центре которых находится коллоид - гелеобразная масса, содержащая запасы гормонов.

Другим типом клеток являются В-клетки, которые располагаются между фолликулами. Эти клетки также называются клетками Гюртле. Функция их пока до конца не установлена, однако известно, что они могут вырабатывать некоторые биологически активные вещества (например, серотонин).

С-клетки представляют собой третий тип клеток щитовидной железы. Они вырабатывают гормон кальцитонин, регулирующий концентрацию кальция в плазме крови.

Структура фолликула щитовидной железы



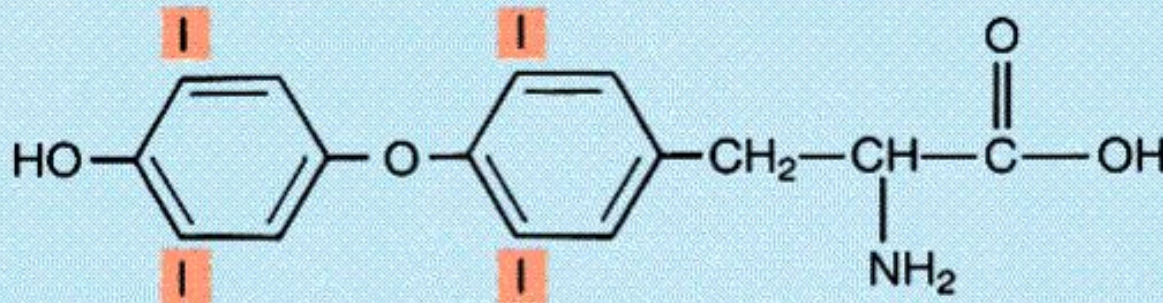
Фолликул – морфологическая и функциональная единица щитовидной железы

Тиреоидные гормоны

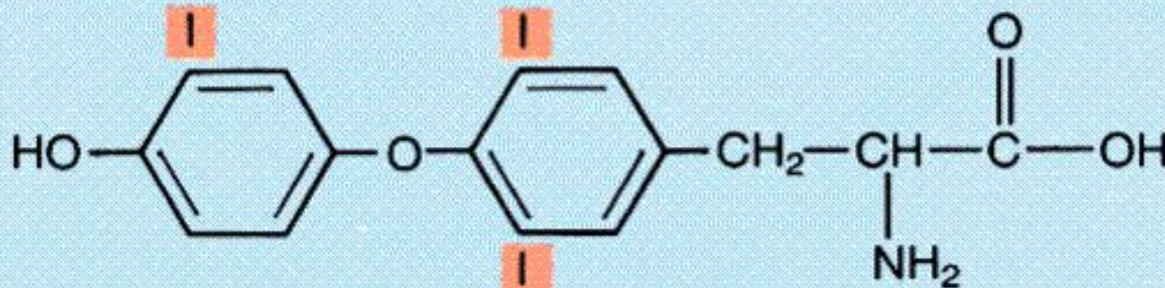
Тиреоидными гормонами являются йодтиронины – тироксин, тетраiodтиронин (**T4**) и трийодтиронин (**T3**).

В основе структуры йодсодержащих гормонов ЩЗ лежит тирониновое ядро, которое состоит из двух конденсированных молекул **L**-тирозина. Важнейшей структурной особенностью производных тиронина является наличие в их молекуле трех или четырех атомов йода.

Строение тироксина (Т₄) и трийодтиронина (Т₃)

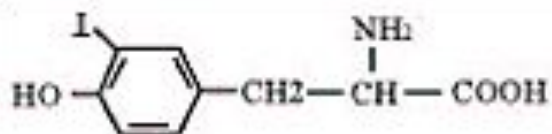


3, 5, 3', 5' – Tetraiodothyronine (thyroxine, T₄)

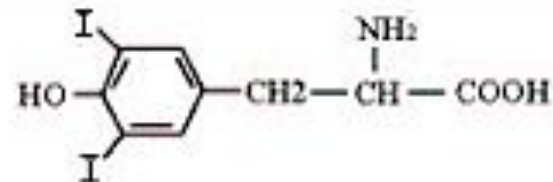


3, 5, 3' – Triiodothyronine (T₃)

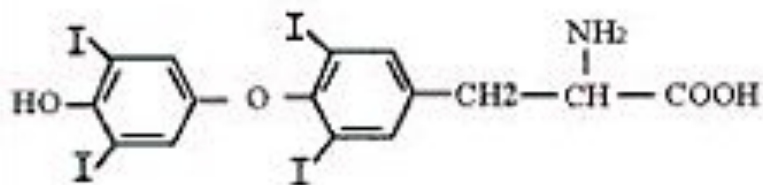
Производные тирозина



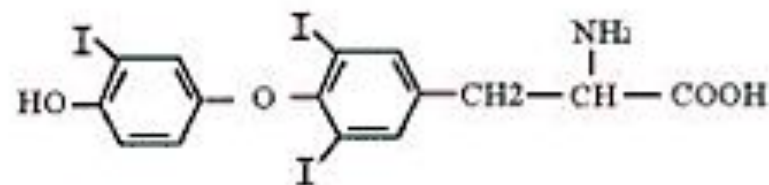
Monoiodotyrosine (MIT)



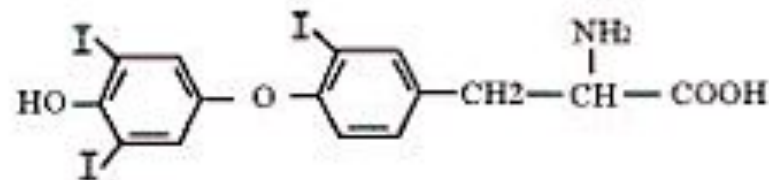
Diiodotyrosine (DIT)



3,5,3',5'-Tetraiodothyronine (L-thyroxine) (T4)



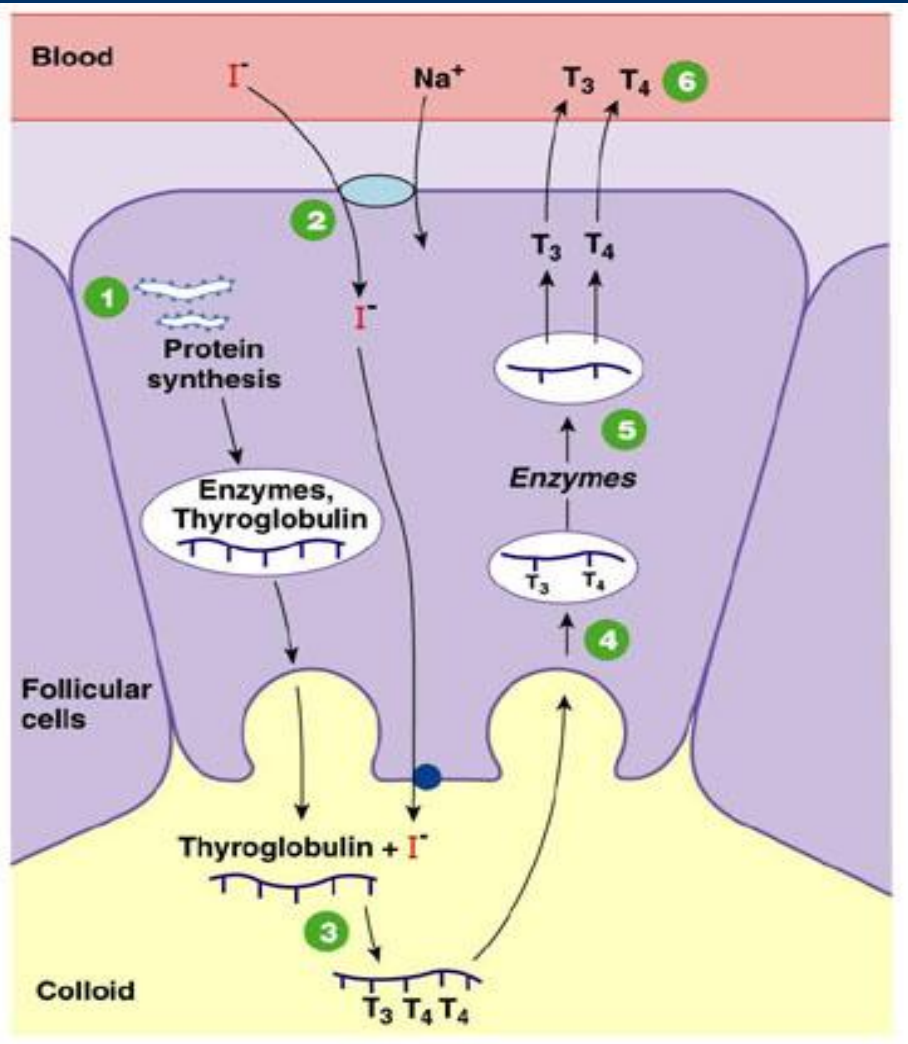
3,5,3'-Triiodothyronine (T3)



3,3',5'-Triiodothyronine (Reverse-T3)

Гормоны щитовидной железы

Биосинтез тиреоидных гормонов



1. Фолликулярная клетка синтезирует ферменты и тиреоглобулин для коллоида.
2. Йод по механизму симпорта транспортируется в коллоид.
3. Энзиматически осуществляется присоединение йода к тиреоглобулину с образованием **T3** и **T4**.
4. Тиреоглобулин возвращается в фолликулярную клетку.
5. Протеолитические ферменты отделяют **T3** и **T4** от белка.
6. Свободные **T3** и **T4** попадают в кровь.

В синтезе гормонов щитовидной железы можно выделить следующие этапы.

1. Включение йода в ЩЗ.

Органические и неорганические соединения йода попадают в желудочно-кишечный тракт с пищей и питьевой водой и всасываются в виде йодидов (I^-), затем йодиды поступают в кровь и захватываются тироцитами.

Эти клетки обладают «ловушкой йода» (йодным насосом). В его работе принимает участие **Na,K**-зависимая АТРаза.

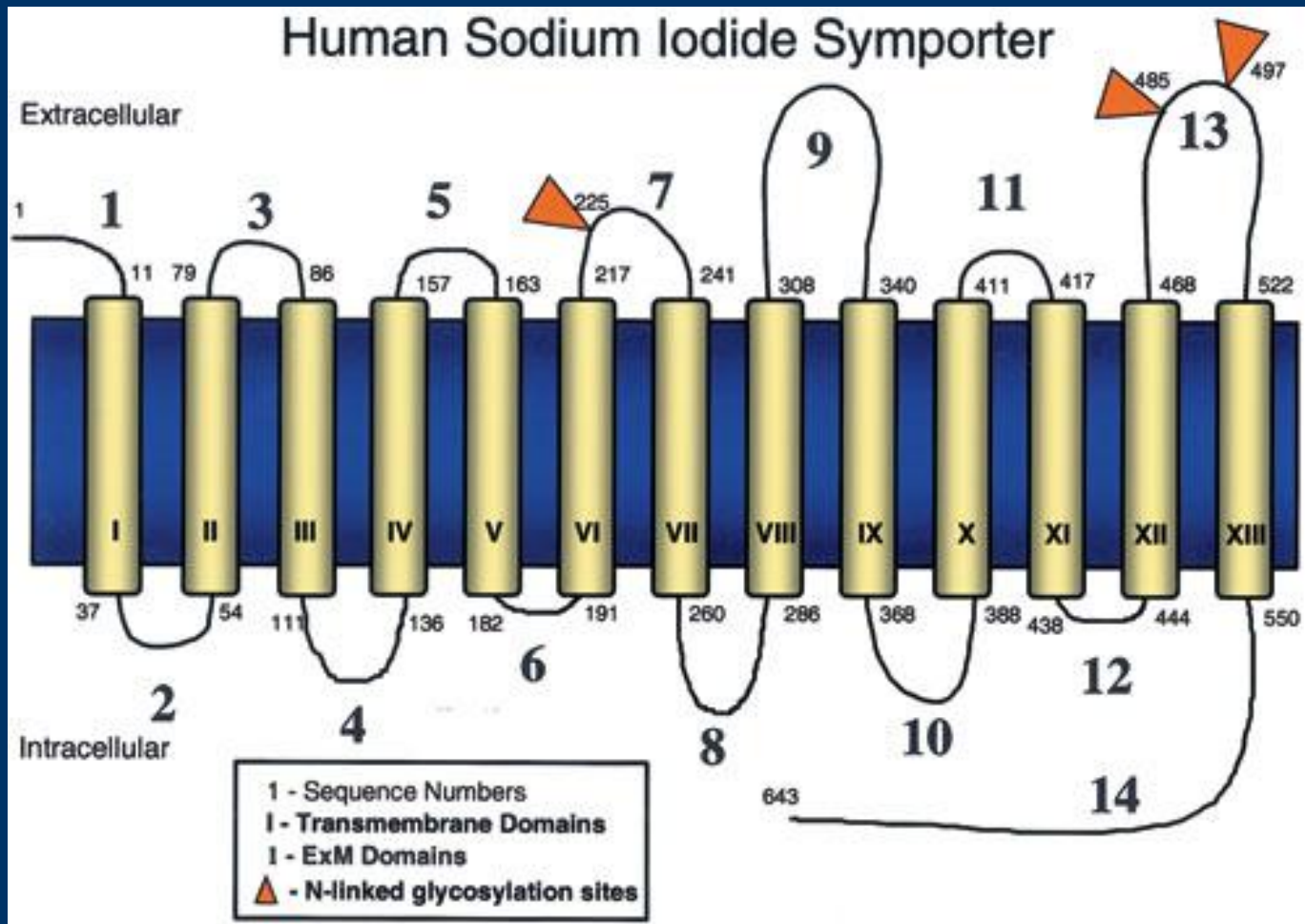
Транспорт йода в клетки щитовидной железы опосредован **Na⁺/I⁻** симпортером (**NIS**).

NIS - интегральный гликопротеин, который располагается в базолатеральной мембране фолликулярных клеток ЩЗ.

Захват йода – энергозависимый процесс, поэтому вхождение йода сопряжено с работой **Na,K-АТФ**азы.

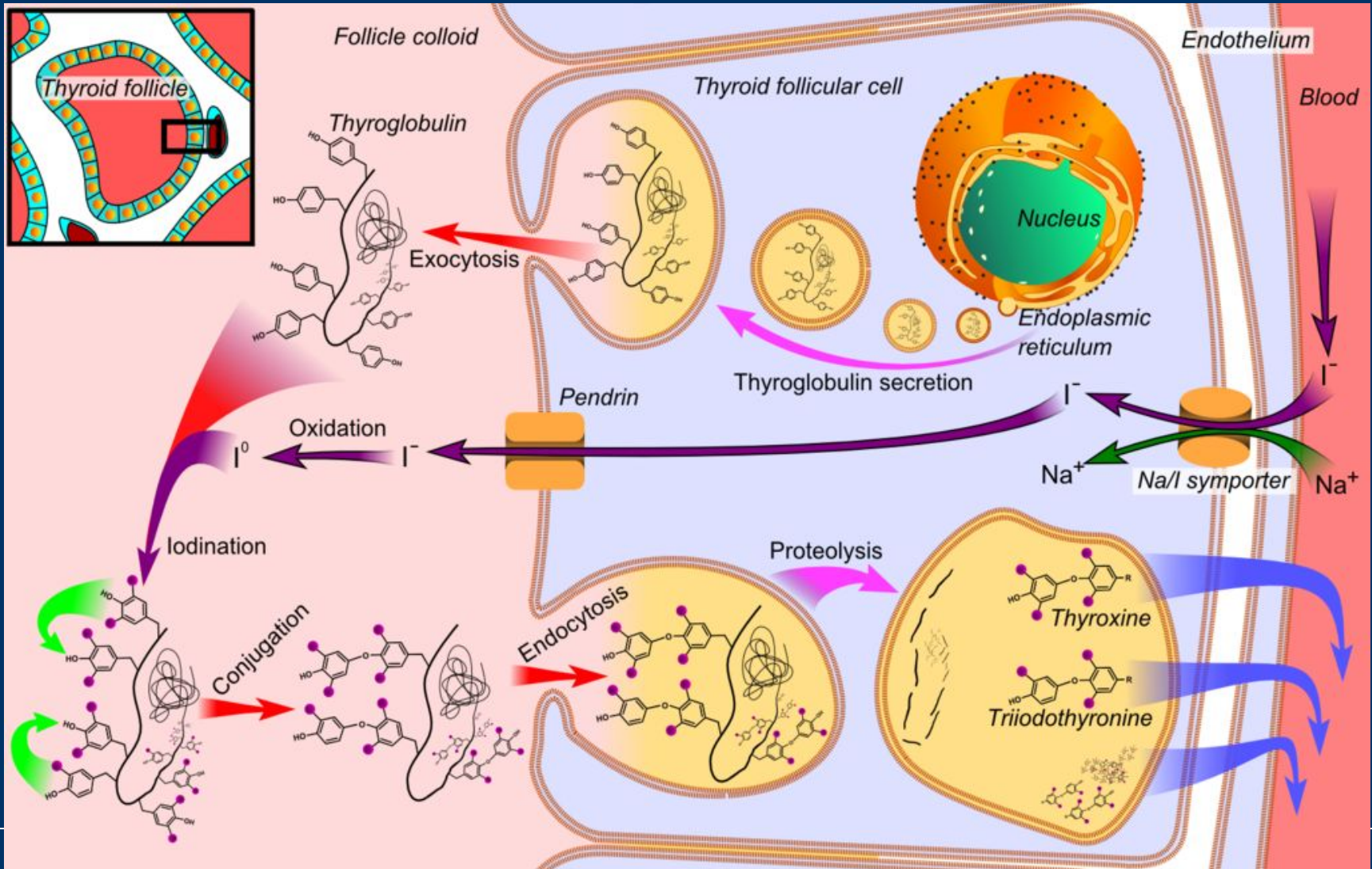
NIS, локализованный в базолатеральной мембране клетки, представляет лишь часть йодидтранспортирующей системы. Другая ее часть – хлорид-йодидный транспортер (пендрин), который также является трансмембранным белком, функционирует на ее апикальной поверхности.

Na⁺ / I⁻ симпортер



Тиреоидные гормоны

Синтез тиреоидных гормонов



2. Йодирование тирозина в тиреоглобулине.

После захвата йода щитовидной железой происходит окисление йодидов в активную форму при помощи фермента тиреоидпероксидазы и пероксида водорода.

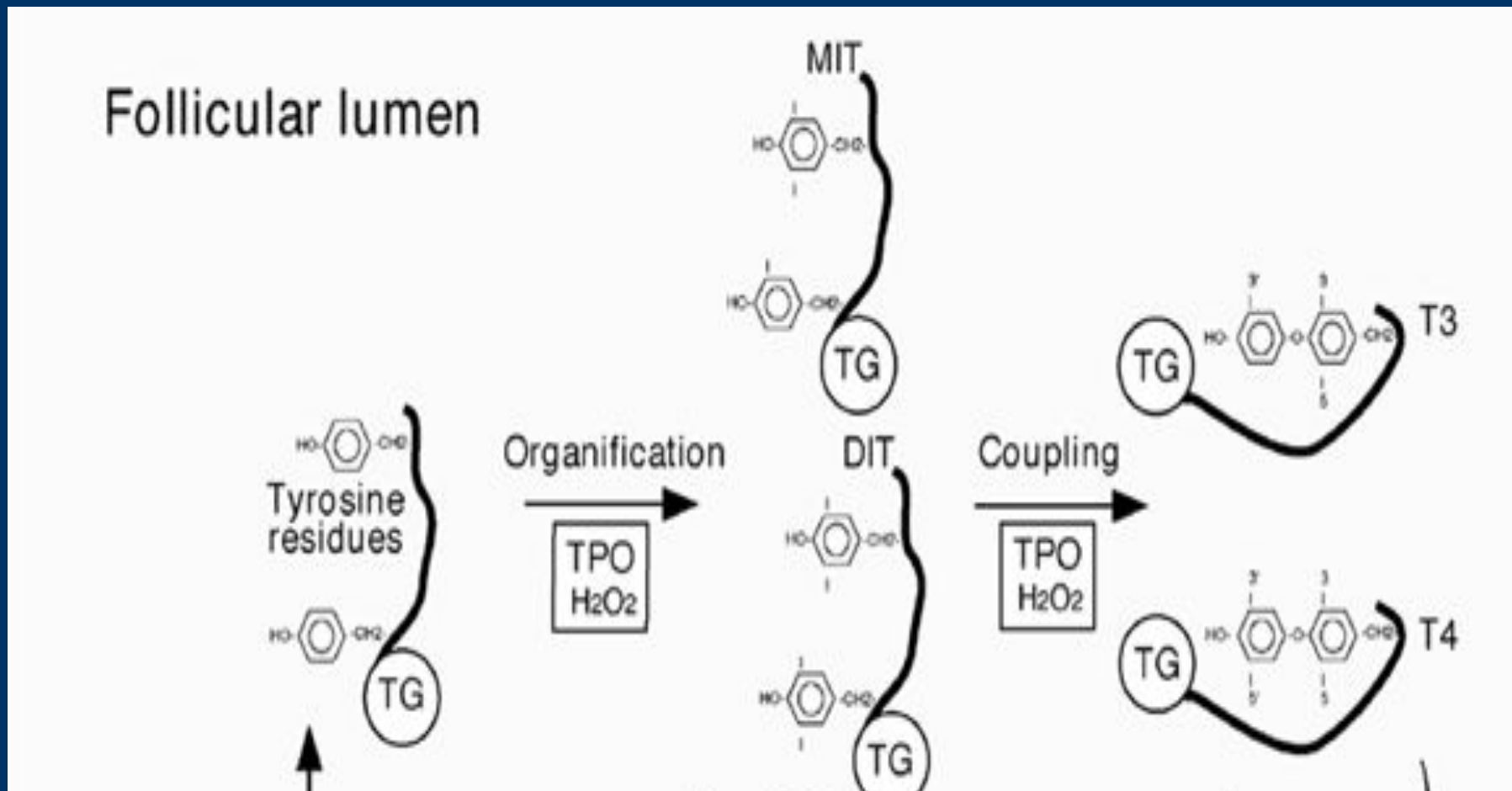
Следующий этап – йодирование остатков тирозина, входящих в молекулу тиреоглобулина.

Тиреоглобулин – главный белок коллоида, заполняющего фолликулы. Это гликопротеин с М.м **660** кДа, состоящий из **5496** аминокислот, среди которых **134** остатка тирозина. От **4** до **8** остатков тирозина йодируются. В результате образуются монойодтирозины (МИТ) и дийодтирозины (ДИТ).

3. Конденсация.

Под влиянием фермента тиреоидпероксидазы йодированные тирозины (моно- и диiodтирозины) конденсируются в тиронины. Конденсация МИТ и ДИТ приводит к образованию трийодтиронина (**Т3**), две молекулы ДИТ конденсируются с образованием тетраiodтиронина, тироксина (**Т4**).

Образование и конденсация МИТ и ДИТ



4. Протеолиз тиреоглобулина.

Из фолликулярного коллоида йодированный тиреоглобулин путем эндоцитоза попадает в тироцит, где подвергается протеолизу при участии лизосомальных ферментов.

5. Секреция и транспорт тиреоидных гормонов.

Освободившиеся из тиреоглобулина **T3** и **T4** поступают в кровь, связываются с белками-переносчиками (альбумин, тироксин-связывающий глобулин, тироксин-связывающий преальбумин).

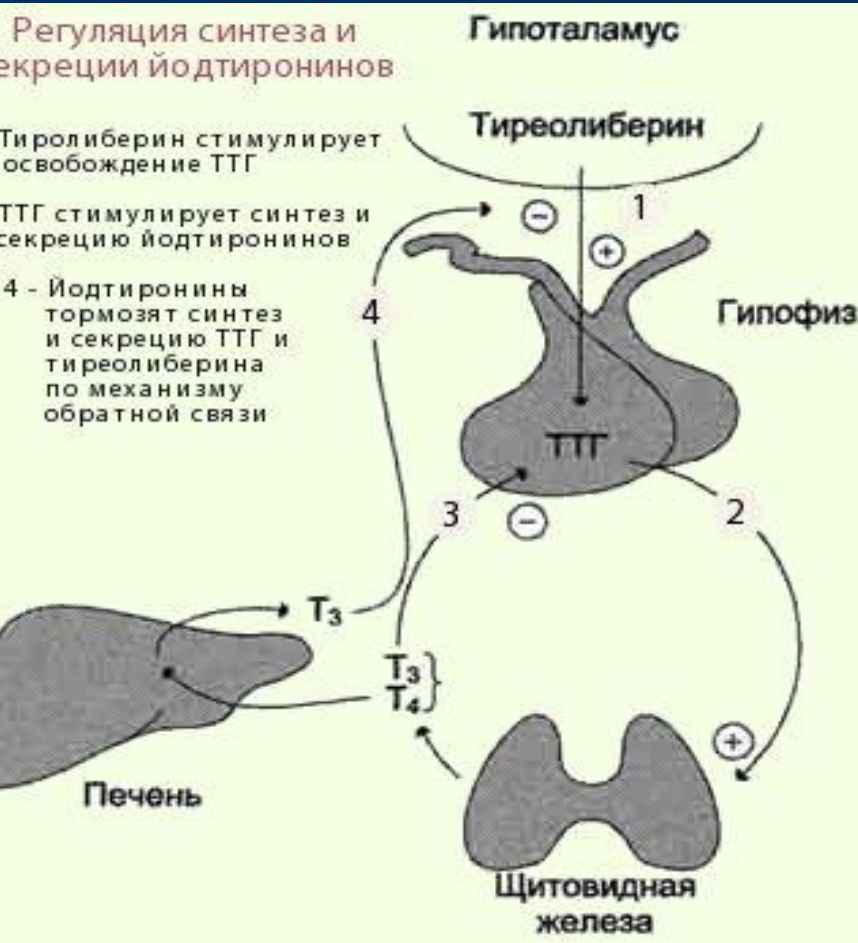
Транспорт тиреоидных гормонов

Тиреоидные гормоны гидрофобны, поэтому **99%** гормонов циркулируют в крови в комплексе с белками.

Основные переносчики тиреоидных гормонов:
тироксин-связывающий глобулин (ТСГ),
тироксинсвязывающий преальбумин.

Период полужизни тиреоидных гормонов:
T4 – 7 дней; **T3 – 16** часов.

Регуляция синтеза и секреции йодтиронинов



Синтез йодтиронинов в ЩЖ осуществляется под влиянием тиреотропина, выделяемого гипофизом.

На выделение тиреотропина гипофизом влияет тиролиберин, секретируемый гипоталамусом.

Сигналом для секреции тиролиберина и тиротропина служит снижение тиреоидных гормонов в крови.

Клетки-мишени тиреоидных гормонов

Клетками-мишенями тиреоидных гормонов являются гепатоциты печени, адипоциты жировой ткани, клетки мышечной ткани, в том числе миокарда.

Клетки-мишени йодтиронинов имеют 2 типа рецепторов:

- 1.** внутриклеточные рецепторы, связанные с ДНК (цитозольные, митохондриальные, ядерные).
- 2.** рецепторы, расположенные на плазматической мембране клеток.

Биологическое действие тиреоидных гормонов

Гормоны ЩЖ оказывают существенное влияние на три фундаментальных физиологических процесса: дифференцировку, рост, метаболизм.

Биологическое действие тиреоидных гормонов

1. Рост:

- ускорение белкового синтеза в результате активации транскрипции в клетках-мишенях;
- стимуляция процессов роста (являются синергистами гормона роста) и клеточной дифференцировки;
- ускорение транскрипции гена гормона роста.

Биологическое действие тиреоидных гормонов

2. Основной метаболизм:

- повышение потребления кислорода клетками во всех органах, кроме мозга и гонад;
- повышение теплообразования при охлаждении организма за счет разобщения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования;
- активация АТР-зависимых процессов, в частности, йодтиронины стимулируют работу **Na⁺, K⁺-АТРа**зы, на что затрачивается около **50%** энергии, накапливающейся в виде АТР в процессе тканевого дыхания;

2. Метаболические процессы:

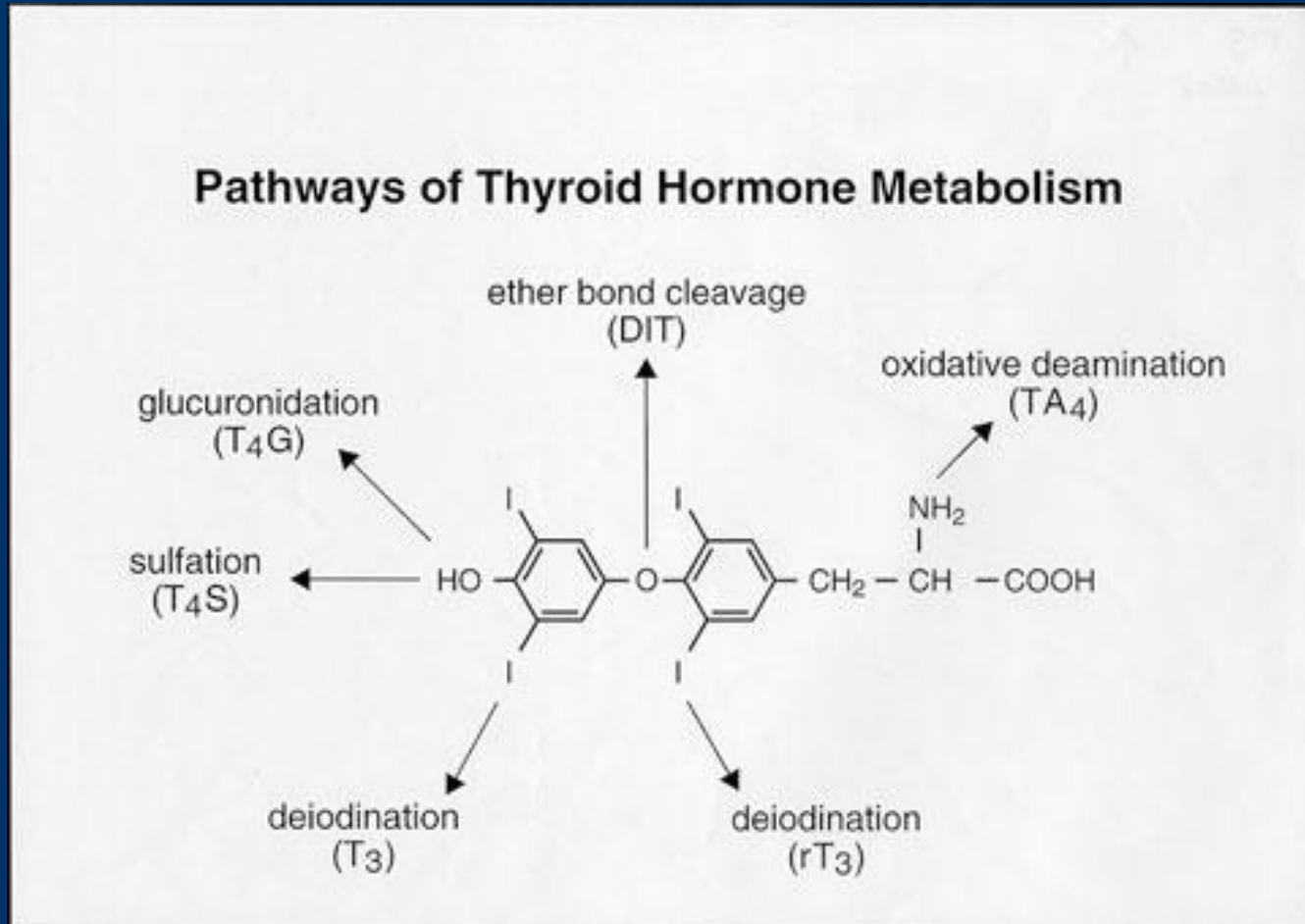
- ускорение в печени гликолиза, синтеза холестерина и желчных кислот;
- мобилизация гликогена в печени;
- стимуляция синтеза белков и увеличение мышечной ткани;
- повышение чувствительности клеток в печени, жировой и мышечной ткани к действию адреналина;
- стимуляция липолиза в жировой ткани.

Метаболизм тиреоидных гормонов

В щитовидной железе синтезируется и секретируется главным образом **T4**, хотя **T3** обладает значительно большей активностью. Это связано с более высоким сродством рецепторов к **T3**, в **10** раз превышающим сродство к **T4**. Некоторое количество **T3** также синтезируется железой, но большая часть его образуется путем дейодирования **T4** в периферических тканях, прежде всего в печени и почках (**80%** циркулирующего **T4**).

Другие пути метаболизма: дейодирование, дезаминирование, декарбоксилирование. Образование конъюгатов с глюкуроновой или серной кислотами (выведение с мочой).

Пути метаболизма тиреоидных гормонов



Нарушение функций щитовидной железы

Гипофункция щитовидной железы (гипотиреоз)

Гипотиреоз у новорожденных приводит к развитию кретинизма:

- 1.** необратимая задержка умственного развития;
- 2.** остановка роста;
- 3.** резкое снижение скорости обменных процессов.

Гипотиреоз у взрослых сопровождается развитием микседемы:

- 1.** слизистый отек кожи и подкожной клетчатки;
- 2.** снижение частоты сердечных сокращений (брадикардия);
- 3.** снижение основного обмена и как следствие – патологическое ожирение;
- 4.** снижение теплопродукции (t° тела ниже **36°C**), холодная и сухая кожа; непереносимость холода;
- 5.** мозговые нарушения и психические расстройства.

Гиперфункция щитовидной железы

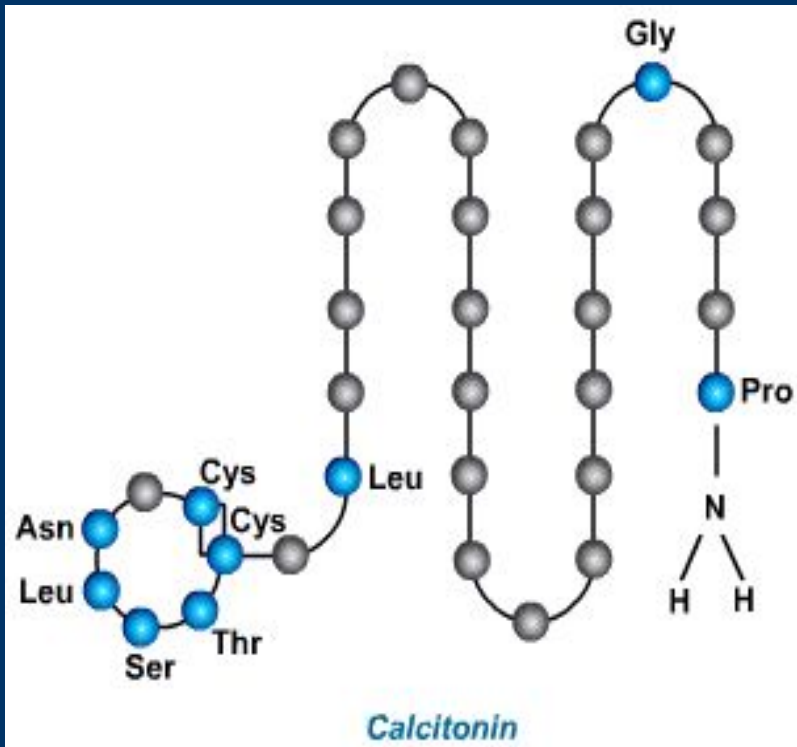
Диффузный токсический зоб (Базедова болезнь, болезнь Грейвса) – наиболее распространенное заболевание щитовидной железы.

Концентрация йодтиронинов увеличивается в **2–5** раз , развивается тиреотоксикоз.

Избыток тиреоидных гормонов ингибирует синтез белков, мобилизацию липидов, углеводов. Усиливается теплопродукция.

Экзофтальм – выпячивание глазных яблок.

КАЛЬЦИТОНИН



Гормон синтезируется парафолликулярными клетками, или С-клетками щитовидной железы. Кальцитонин – пептид, состоящий из **32** аминокислот.

В кальцитонине человека между **Cys-1** и **Cys-7** замыкается дисульфидный мостик. Гормон обеспечивает постоянную концентрацию кальция в крови.

Поджелудочная железа

Поджелудочная железа выполняет в организме две важнейшие функции: экзокринную и эндокринную.

Экзокринную функцию выполняет ацинарная часть поджелудочной железы, она синтезирует и секретирует панкреатический сок.

Эндокринную функцию выполняют клетки островкового аппарата поджелудочной железы, которые секретируют гормоны, участвующие в регуляции многих процессов в организме.

1-2 млн. островков Лангерганса составляют **1-2%** массы поджелудочной железы.

Вес ПЖЖ у человека **70 – 80** г.

В островковой части поджелудочной железы выделяют **4** типа эндокриноцитов - клеток, секретирующих разные гормоны:

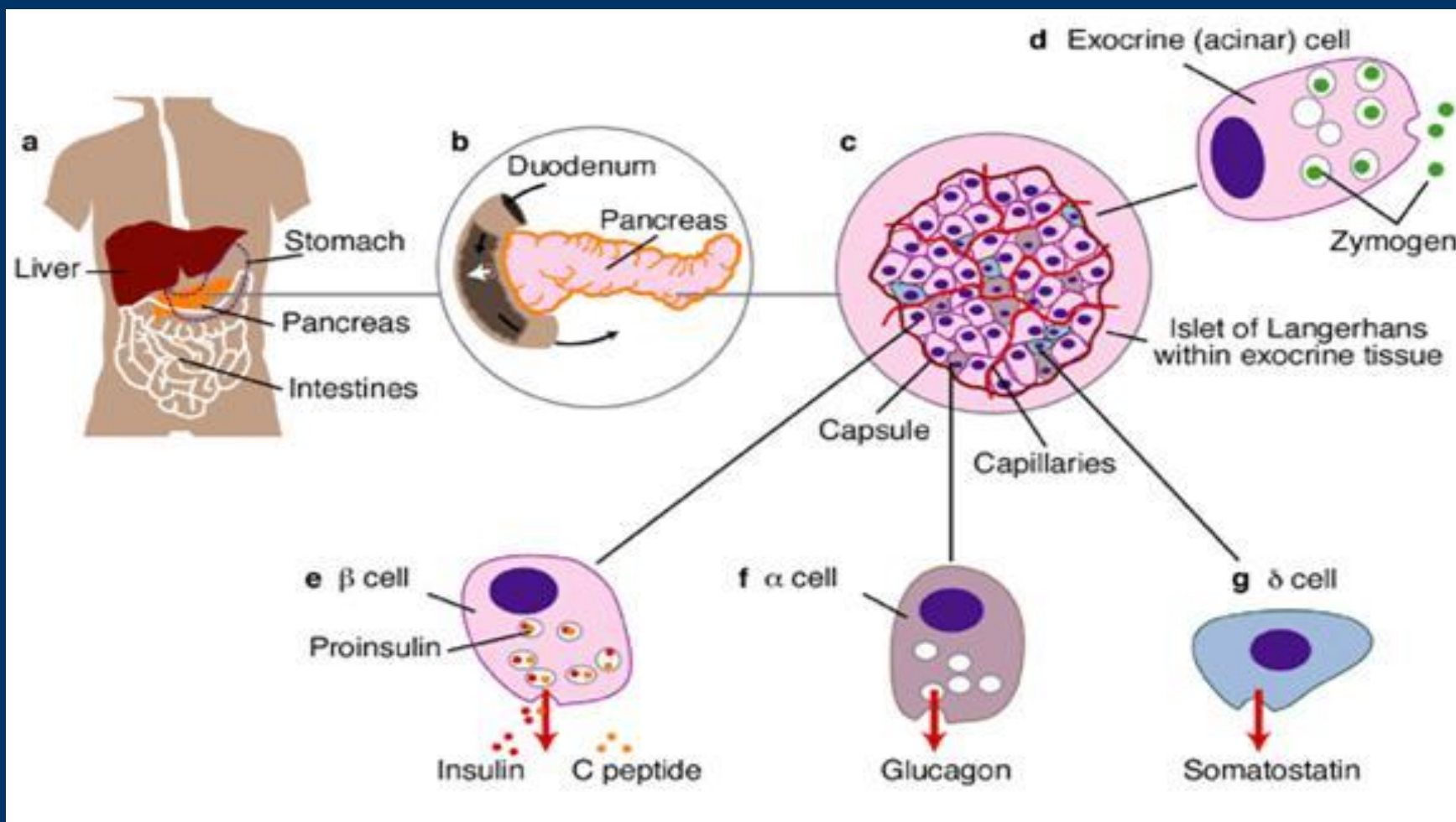
A- (или α -) клетки (**25%**) секретируют глюкагон;

B- (или β -) клетки (**70%**) — инсулин и амилин;

D- (или δ -) клетки (**<5%**) — соматостатин;

F- (или γ -) клетки (следовые количества) секретируют панкреатический полипептид (PP).

Клетки поджелудочной железы



В островковой части поджелудочной железы выделяют **4** типа эндокриноцитов - клеток, секретирующих разные гормоны:

A- (или α -) клетки (**25%**) секретируют глюкагон;

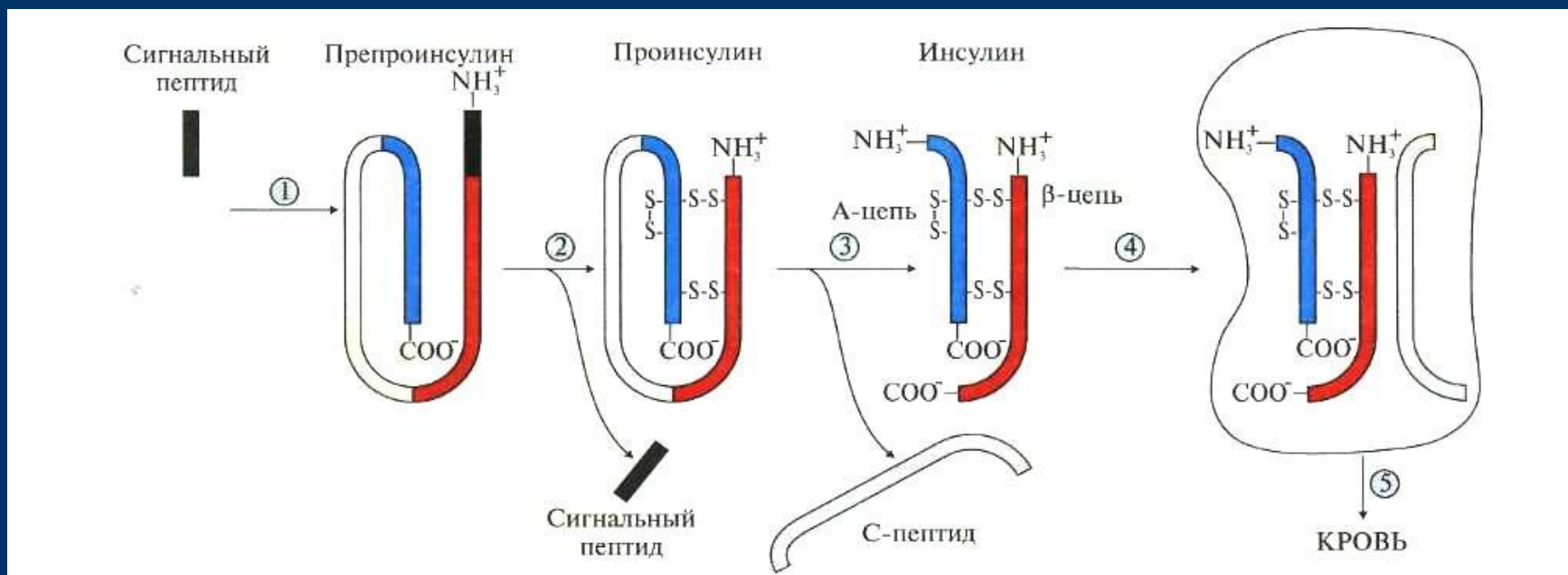
B- (или β -) клетки (**70%**) — инсулин и амилин;

D- (или δ -) клетки (**<5%**) — соматостатин;

F- (или γ -) клетки (следовые количества) секретируют панкреатический полипептид (PP).

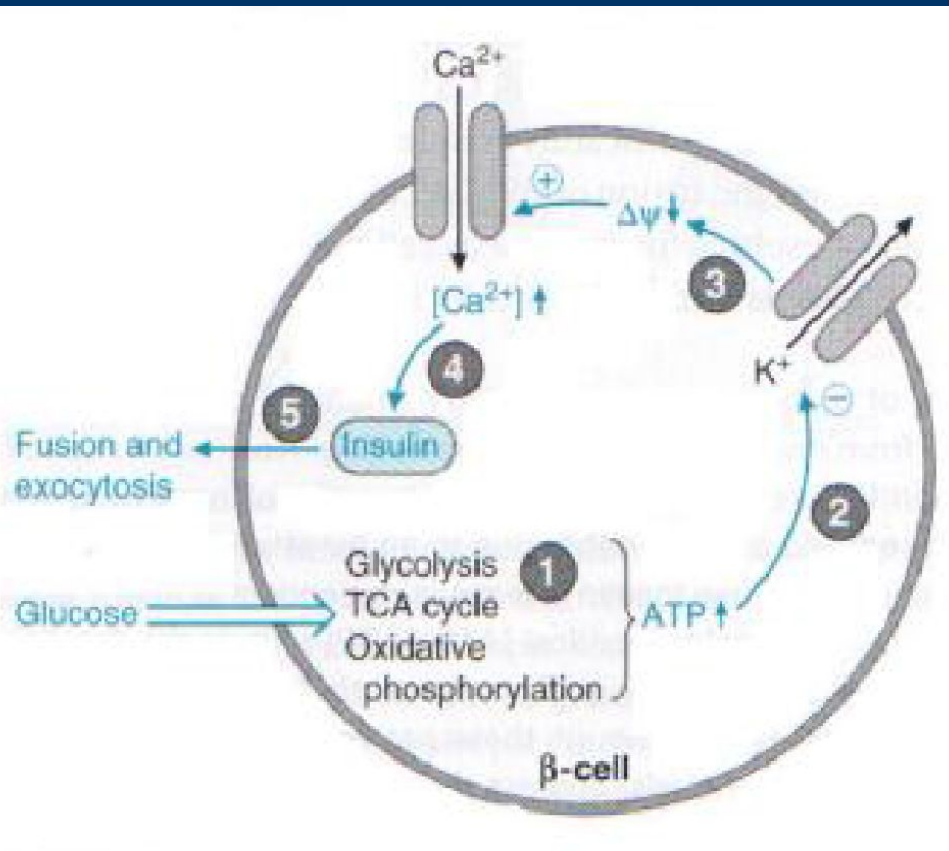
Инсулин

Этапы синтеза и посттрансляционной модификации инсулина



1 – элонгация сигнального пептида на полирибосомах ЭПР с образованием препроинсулина; **2** – отщепление сигнального пептида от препроинсулина; **3** – частичный протеолиз проинсулина с образованием инсулина и С-пептида; **4** – включение инсулина и С-пептида в секреторные гранулы; **5** – секреция инсулина и С-пептида из β -клеток поджелудочной железы в кровь

Секреция инсулина β -клетками островков Лангерганса



1 – Глюкоза поступает в β -клетку с помощью белков-переносчиков ГЛЮТ-2 и включается в аэробный распад до CO_2 и H_2O ; **2** – повышение образования АТФ в клетке вызывает изменение конформации интегрального белка плазматической мембраны – АТФ-зависимого K^{+} -канала; **3** – АТФ-зависимый K^{+} -канал закрывается, что вызывает деполяризацию плазматической мембраны; **4** – деполяризация мембраны открывает потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы и Ca^{2+} по градиенту концентрации поступает в клетку; **5** – кальмодулин в комплексе с Ca^{2+} стимулирует экзоцитоз гранул, содержащих инсулин и С-пептид.

Секреция инсулина β -клетками островков Лангерганса

Секреция инсулина осуществляется с участием нескольких систем, в которых основная роль принадлежит Ca^{2+} и cAMP.

При повышении концентрации глюкозы в крови выше **6-9** ммоль/л, она при участии **ГЛЮТ-2** поступает в β -клетки и окисляется с образованием АТР. АТР образуется также при окислении аминокислот и жирных кислот.

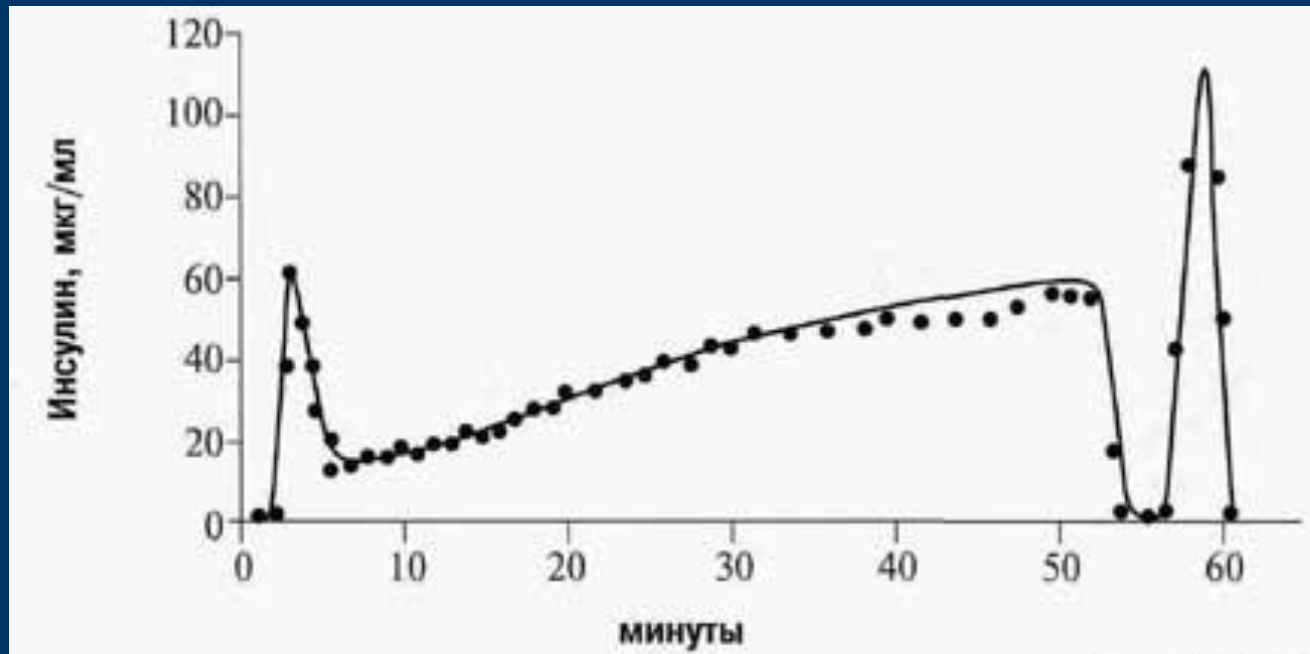
АТР ингибирует на мембране АТР-зависимые калиевые каналы, калий накапливается в цитоплазме и вызывает деполяризацию клеточной мембраны, что стимулирует открытие потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов и поступление Ca^{2+} в цитоплазму.

Секреция инсулина β -клетками островков Лангерганса

cAMP образуется из АТР при участии аденилатциклазы (АЦ), которая активируется гормонами ЖКТ, глюкагоном и Ca^{2+} -кальмодулиновым комплексом.

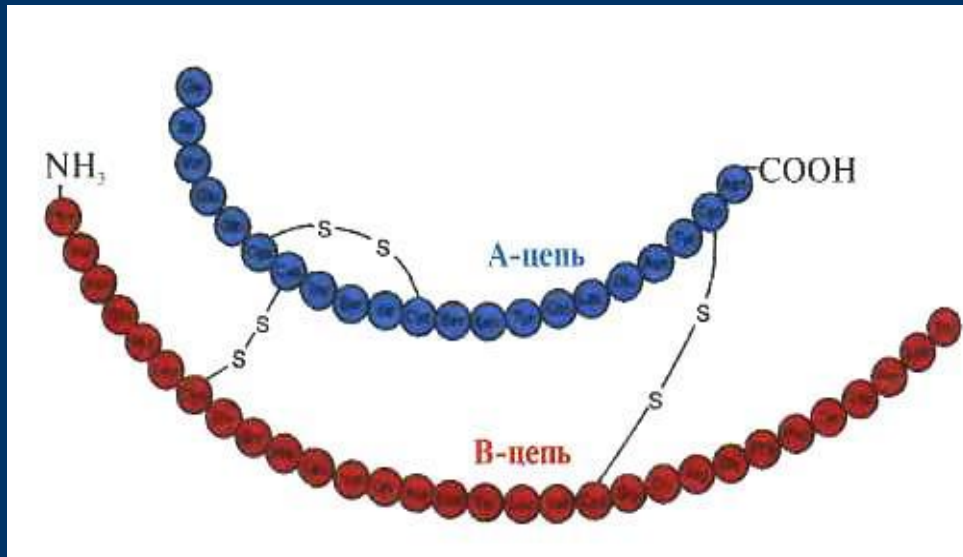
cAMP и Ca^{2+} стимулируют полимеризацию субъединиц в микротубулы (микроканальцы). Влияние cAMP на микроканальцевую систему опосредуется через фосфорилирование ПКА микроканальцевых белков. Микроканальцы способны сокращаться и расслабляться, перемещая гранулы, содержащие инсулин и С-пептид, по направлению к плазматической мембране, обеспечивая экзоцитоз.

Фазы секреции инсулина



Секреция инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой представляет собой двухфазную реакцию, состоящую из стадии быстрого, раннего высвобождения инсулина, называемую первой фазой секреции (начинается через **1** мин, продолжается **5-10** мин), и второй фазы (продолжительность ее до **25-30** мин).

Структура инсулина



Инсулин — небольшой белок, состоящий из двух полипептидных цепей. Цепь А содержит **21** аминокислотный остаток, цепь В — **30** аминокислотных остатков. В инсулине **3** дисульфидных мостика, **2** из них соединяют цепь А и В, **1 S-S**-мостик соединяет **6** и **11** остатки цистеина в А цепи.

Регуляция синтеза и секреции инсулина

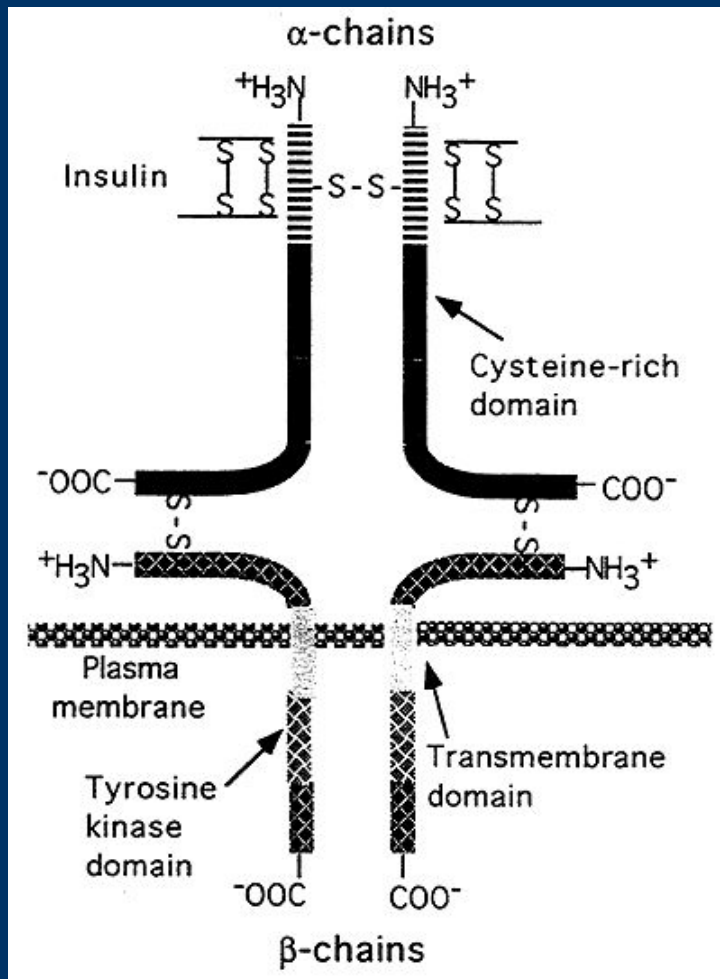
Активируют синтез и секрецию:

- **глюкоза** крови — главный регулятор;
- **жирные кислоты** и **аминокислоты**;
- синтез и секреция находятся под контролем гипоталамуса, активность которого определяется концентрацией глюкозы крови;
- **гормоны ЖКТ**: холецистокинин, секретин, гастрин;
- хроническое воздействие **гормона роста, глюкокортикоидов, эстрогенов.**

Механизм действия инсулина

После связывания инсулина с рецептором активируется ферментативный домен рецептора. Так как он обладает тирозинкиназной активностью, то фосфорилирует различные внутриклеточные белки. Одним из механизмов действия инсулина является дефосфорилирование "метаболических" ферментов – ТАГ-липазы, гликогенсинтазы, гликогенфосфорилазы, киназы гликогенфосфорилазы, ацетил-СоА-карбоксилазы и других.

Инсулиновый рецептор



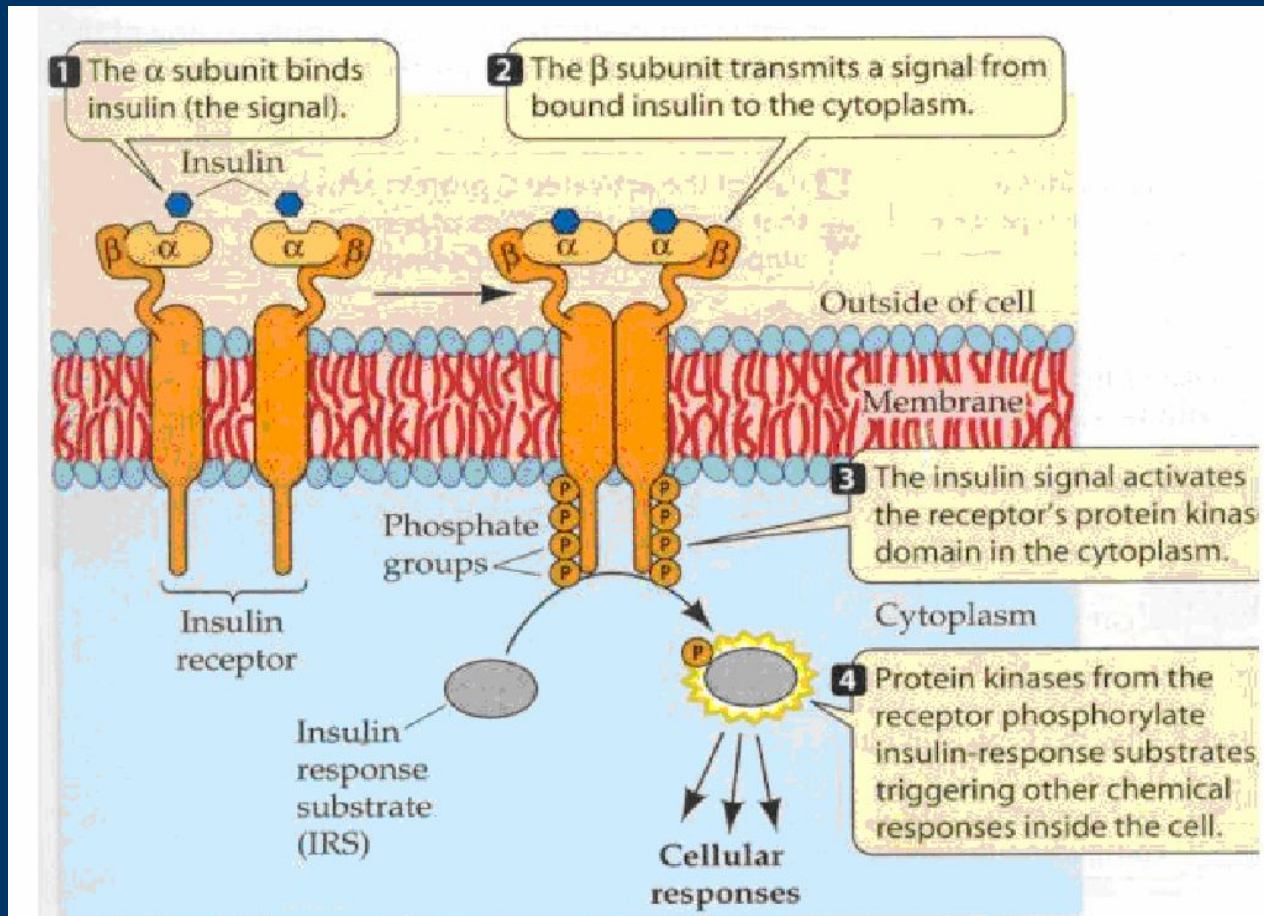
Рецептор инсулина представляет собой сложный белок – гликопротеин, расположенный на поверхности клетки-мишени. Он состоит из двух α -субъединиц и двух β -субъединиц, связанных между собой дисульфидными мостиками.

Инсулиновый рецептор

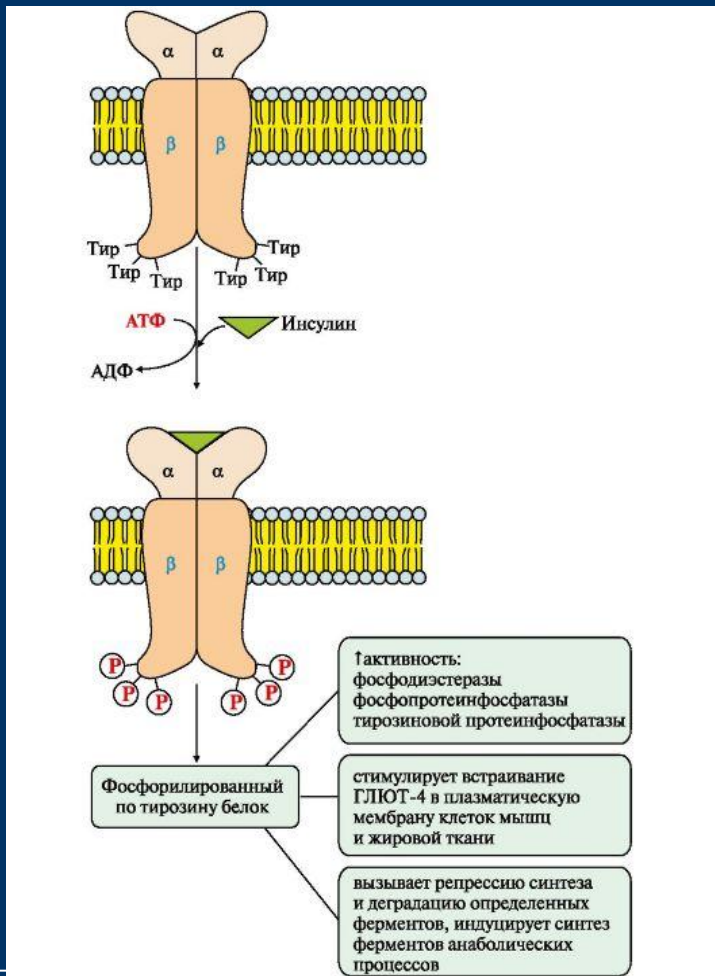
Цитоплазматический домен β -субъединицы обладает тирозинкиназной активностью, т.е. способен катализировать перенос остатков фосфорной кислоты от АТФ на ОН-группу тирозина.

В отсутствие инсулина рецептор не проявляет ферментативной активности. При связывании с инсулином рецептор подвергается аутофосфорилированию, β -субъединицы фосфорилируют друг друга. В результате изменяется конформация рецептора и он приобретает способность фосфорилировать другие внутриклеточные белки.

Этапы передачи инсулинового сигнала в клетку-мишень



Этапы передачи инсулинового сигнала в клетку-мишень

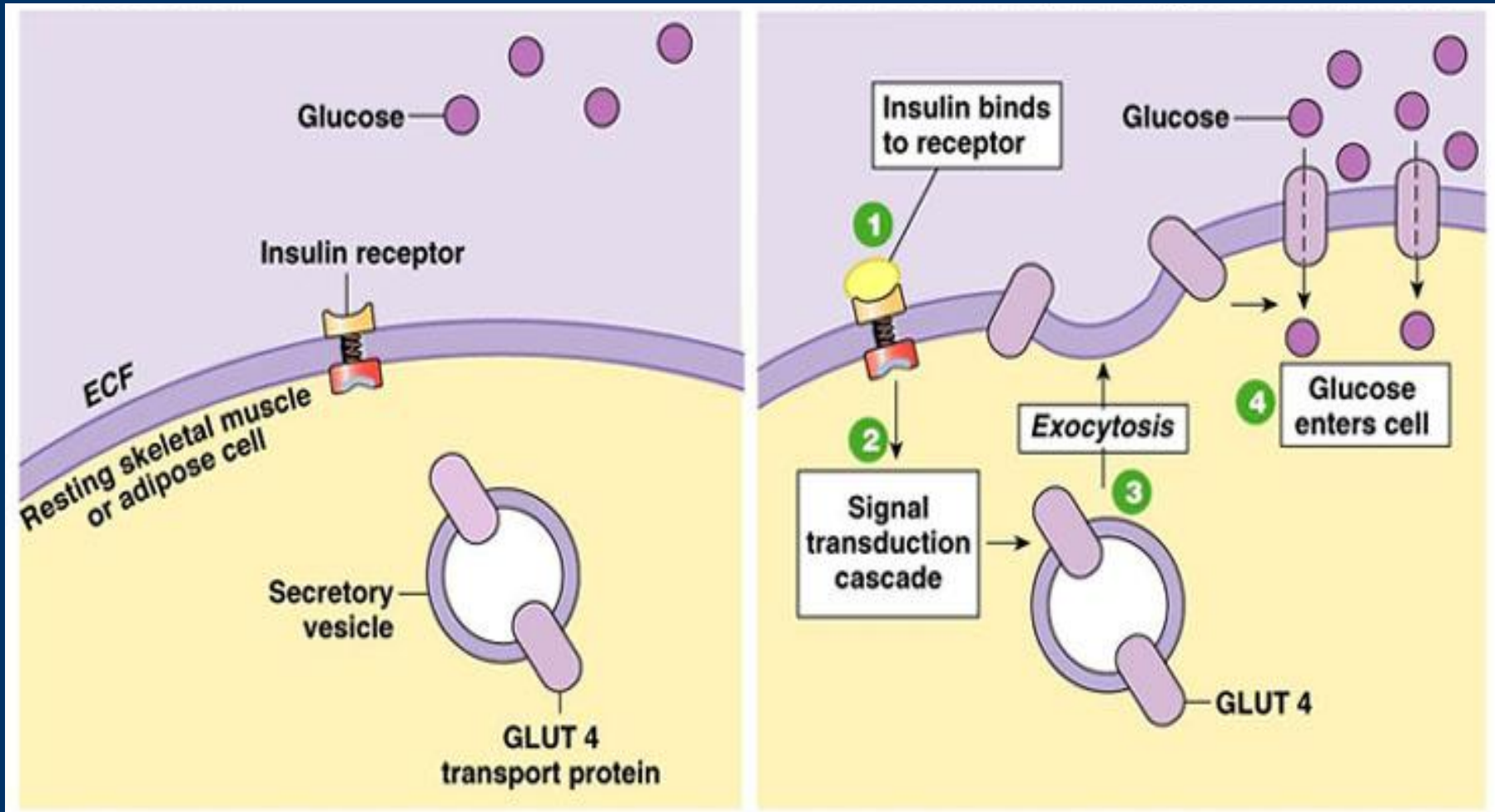


Мишени и эффекты инсулина

Мишенями инсулина являются гепатоциты печени, миоциты мышечной ткани, адипоциты жировой ткани.

Основным эффектом является снижение уровня глюкозы в крови, благодаря превращению избытка глюкозы в две резервные формы – гликоген (печень и мышцы) и триацилглицерины (жировая ткань).

Инсулин



Глюкоза не входит в клетку

Глюкоза входит в клетку

Влияние инсулина на метаболизм печени

В печени инсулин:

- активирует ферменты гликолиза (гексокиназу, фосфофруктокиназу, пируваткиназу) и гликогенеза (гликогенсинтазу);
- ингибирует глюконеогенез;
- усиливает синтез жирных кислот (активация ацетил-СоА-карбоксилазы) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Влияние инсулина на метаболизм мышц

В мышцах инсулин:

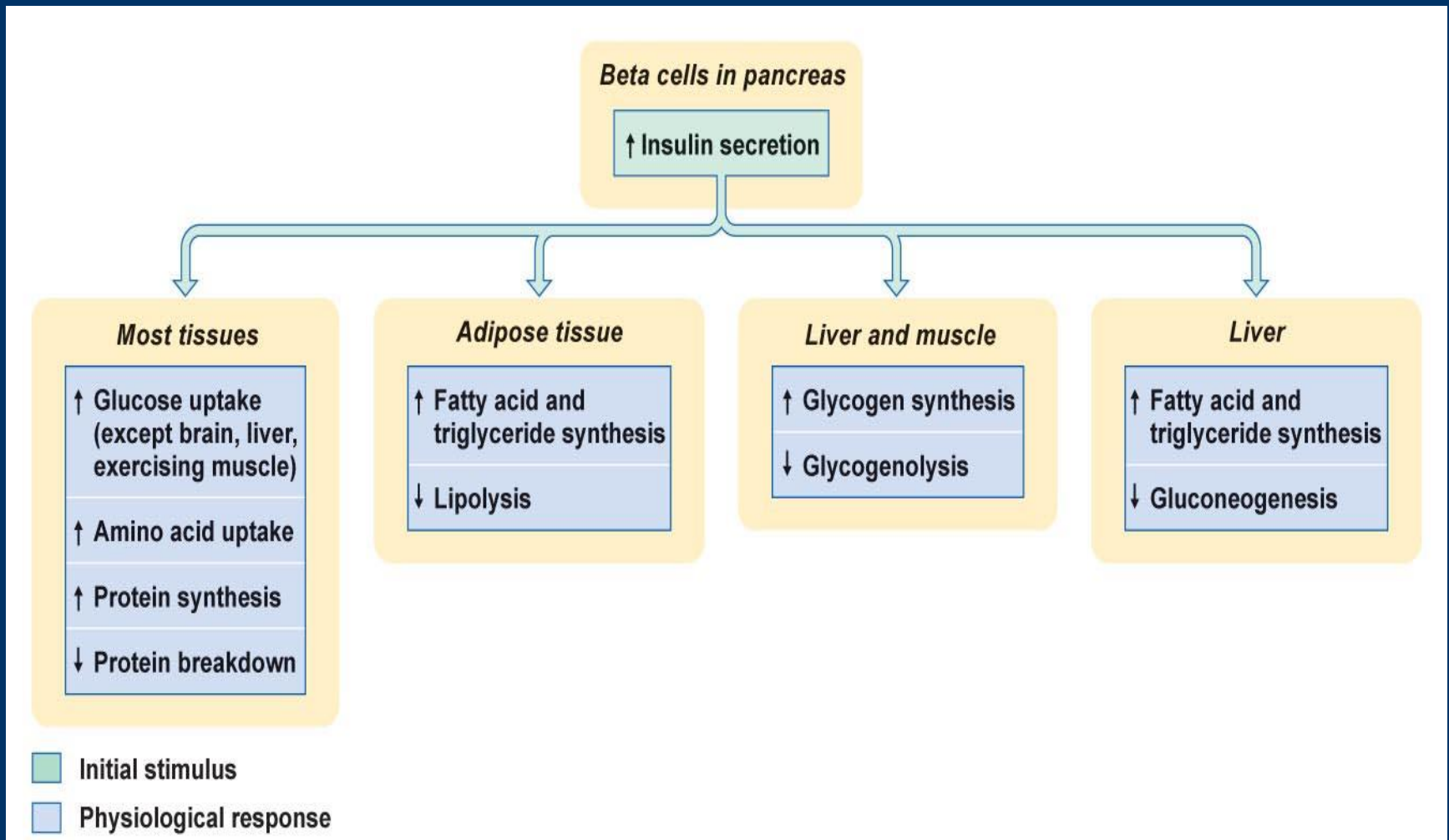
- стимулирует транспорт глюкозы в клетки;
- активирует синтез гликогена;
- усиливает транспорт нейтральных аминокислот в мышцы;
- активирует трансляцию (рибосомальный синтез белков).

Влияние инсулина на метаболизм жировой ткани

В жировой ткани инсулин:

- стимулирует транспорт глюкозы в клетки;
- активирует синтез липопротеинлипазы;
- усиливает синтез жирных кислот через активацию ацетил-CoA-карбоксилазы;
- активирует синтез триацилглицеринов через инактивацию ТАГ-липазы.

Биохимические эффекты инсулина



Пояснение к рисунку предыдущего слайда

Инсулин в печени ускоряет: аэробный распад глюкозы, так как индуцирует синтез глюкокиназы **(1)**, фосфофруктокиназы **(2)**, пируваткиназы **(3)**, а также вызывает активацию фосфофруктокиназы **(2)**, пируваткиназы **(3)**, ПДК **(4)**, синтез гликогена за счет активации гликогенсинтазы **(5)**; ПФП превращения глюкозы, вызывая увеличение экспрессии гена глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы **(6)**; синтез жирных кислот и ТАГ, индуцируя синтез цитратлиазы **(7)**, ацетил-СоА-карбоксилазы **(8)** и синтазы жирных кислот **(9)**, малик-фермента **(10)**, а также активируя ацетил-СоА-карбоксилазу; синтез холестерина, поскольку активирует ГМГ-КоА-редуктазу **(11)**. Ферменты, индуцируемые инсулином, обозначены ↑

Нарушения эндокринной функции поджелудочной железы

Сахарный диабет – заболевание, обусловленное нарушением синтеза и секреции инсулина β -клетками (диабет I типа), либо дефицитом инсулинчувствительных рецепторов в клетках-мишенях (диабет II типа).

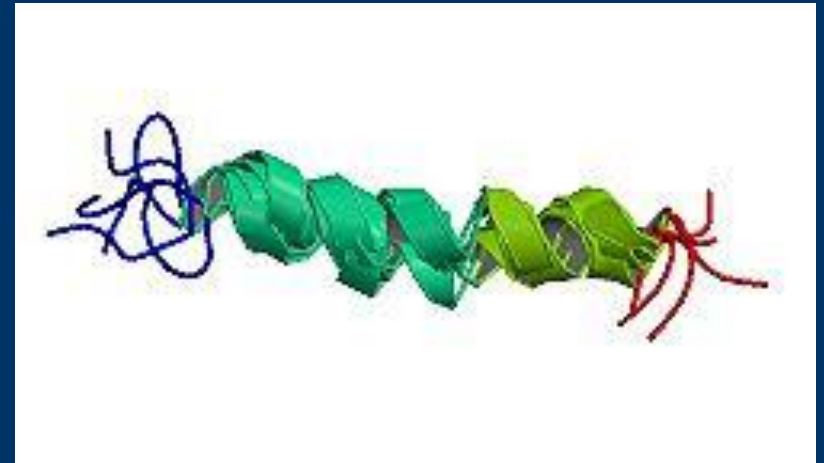
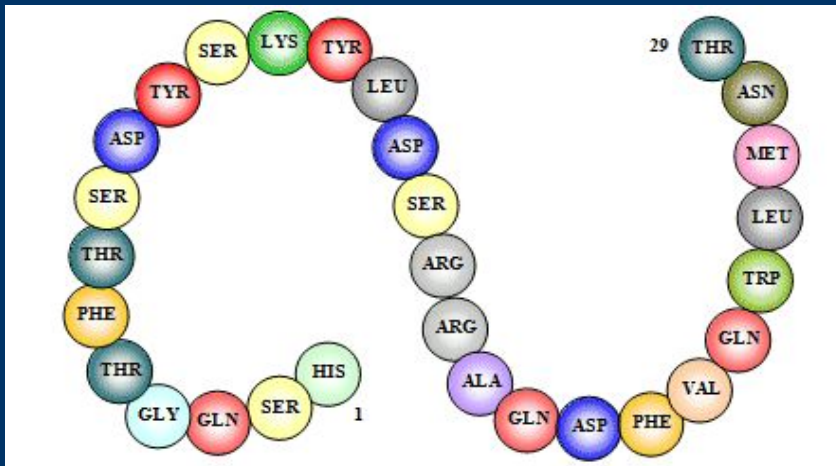
Для сахарного диабета характерны следующие нарушения обмена веществ:

- а) снижение использования глюкозы клетками, усиление мобилизации гликогена и активация глюконеогенеза в печени приводят к увеличению содержания глюкозы в крови (гипергликемия) и моче (глюкозурия);
- б) ускорение липолиза, избыточное образование ацетил-СоА, используемого для синтеза с последующим поступлением в кровь холестерина (гиперхолестеринемия) и кетоновых тел (гиперкетонемия); кетоновые тела легко попадают в мочу (кетонурия);

Для сахарного диабета характерны следующие нарушения обмена веществ:

- в) снижение скорости синтеза белков и усиление катаболизма аминокислот в тканях приводит к повышению концентрации мочевины и других азотистых веществ в крови (азотемия) и увеличению их выведения с мочой (азотурия);
- г) выведение почками больших количеств глюкозы, кетоновых тел и мочевины сопровождается увеличением диуреза (полиурия).

Структура глюкагона



Глюкагон – пептид, состоящий из **29** аминокислот. М.м. **3485** Да.

Глюкагон

Секретируется А-клетками островков Лангерганса. Секреция регулируется, главным образом, содержанием глюкозы в крови – низкие концентрации глюкозы стимулируют, высокие – ингибируют секрецию. Соматостатин тормозит выделение глюкагона.

Глюкагон стимулирует расщепления гликогена до глюкозы в печени (гликогенолиз). В результате содержание гликогена в печени уменьшается, а концентрация глюкозы в крови увеличивается. На гликоген мышц глюкагон не действует.

Глюкагон стимулирует распад жира в жировой ткани (липолиз). Механизм действия глюкагона – мембрано-цитозольный.

Функция глюкагона – поддержание стационарного уровня глюкозы в крови между приемами пищи.

Глюкагон является мощным контринсулярным гормоном. В отличие от инсулина, глюкагон повышает уровень сахара крови, в связи с чем его называют гипергликемическим гормоном.

Эффекты глюкагона реализуются в тканях через вторичный посредник cAMP.

Мишени и эффекты глюкагона

Конечным эффектом является повышение концентрации глюкозы и жирных кислот в крови.

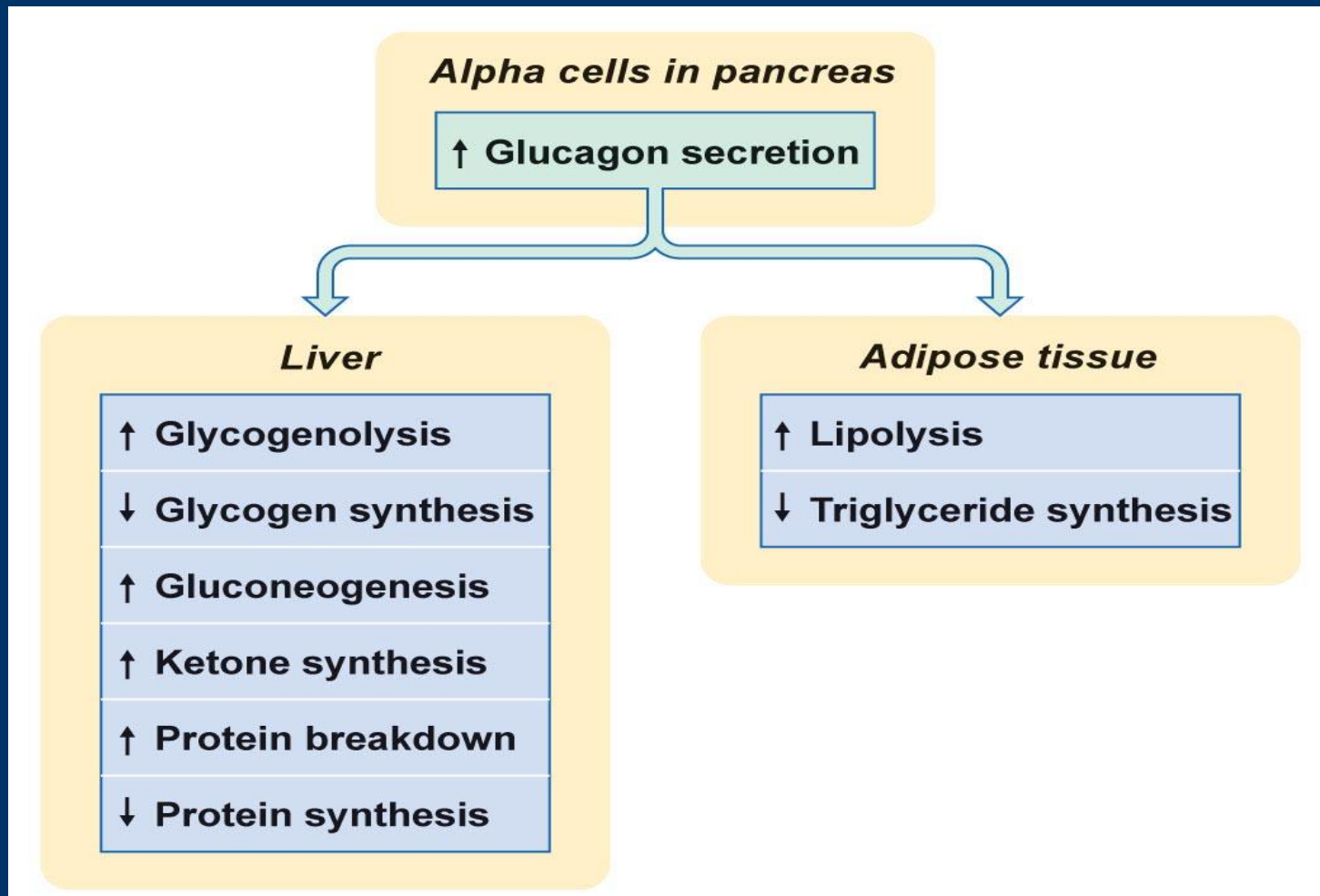
В печени глюкагон:

- активирует глюконеогенез и гликогенолиз, ингибирует гликогенез;
- усиливает кетогенез за счет повышенного поступления жирных кислот из жировой ткани;
- угнетает синтез белка и усиливается его катаболизм.

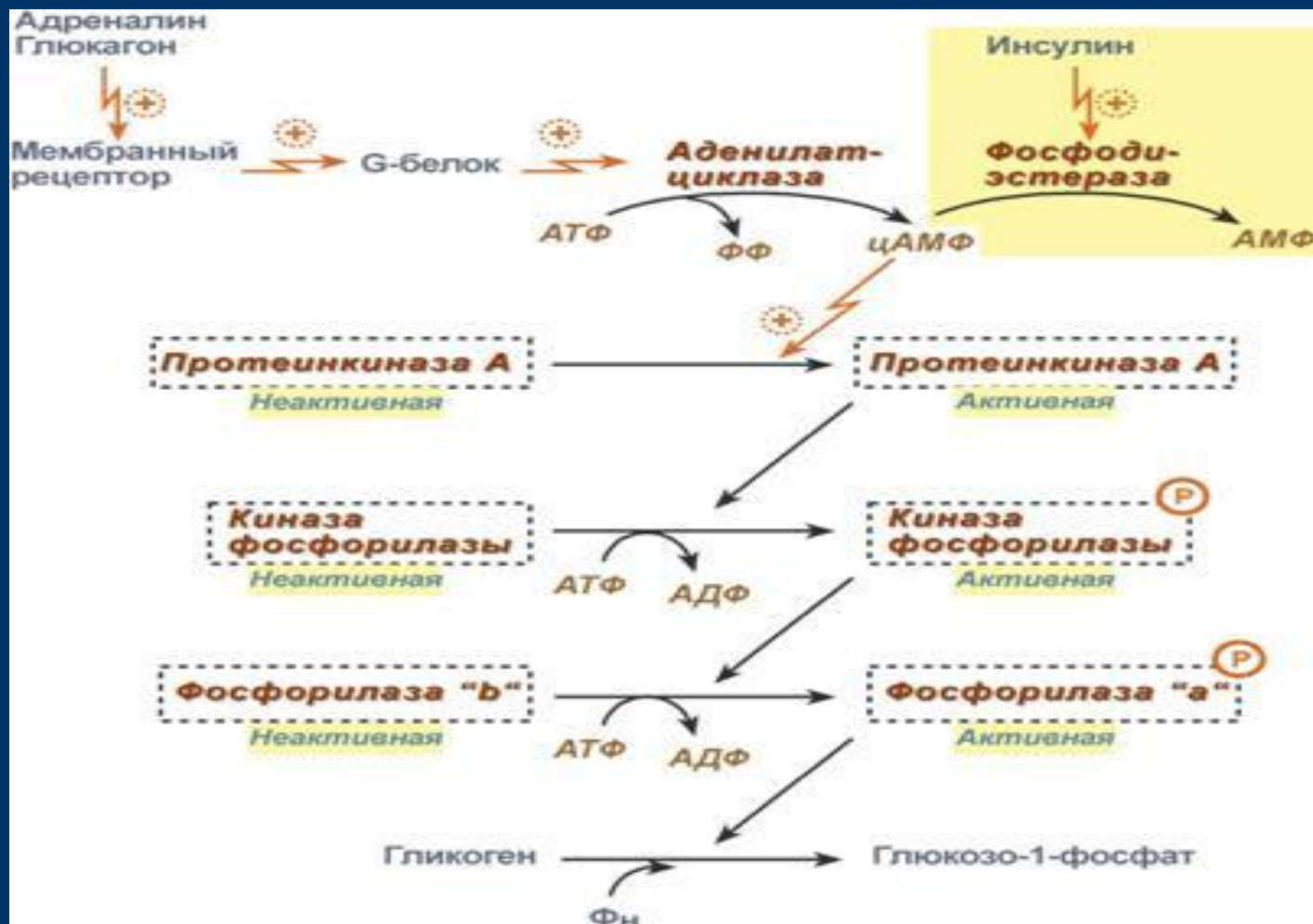
В жировой ткани глюкагон:

- повышает активность внутриклеточной гормон-чувствительной ТАГ-липазы и, соответственно, стимулирует липолиз и тормозит липогенез.

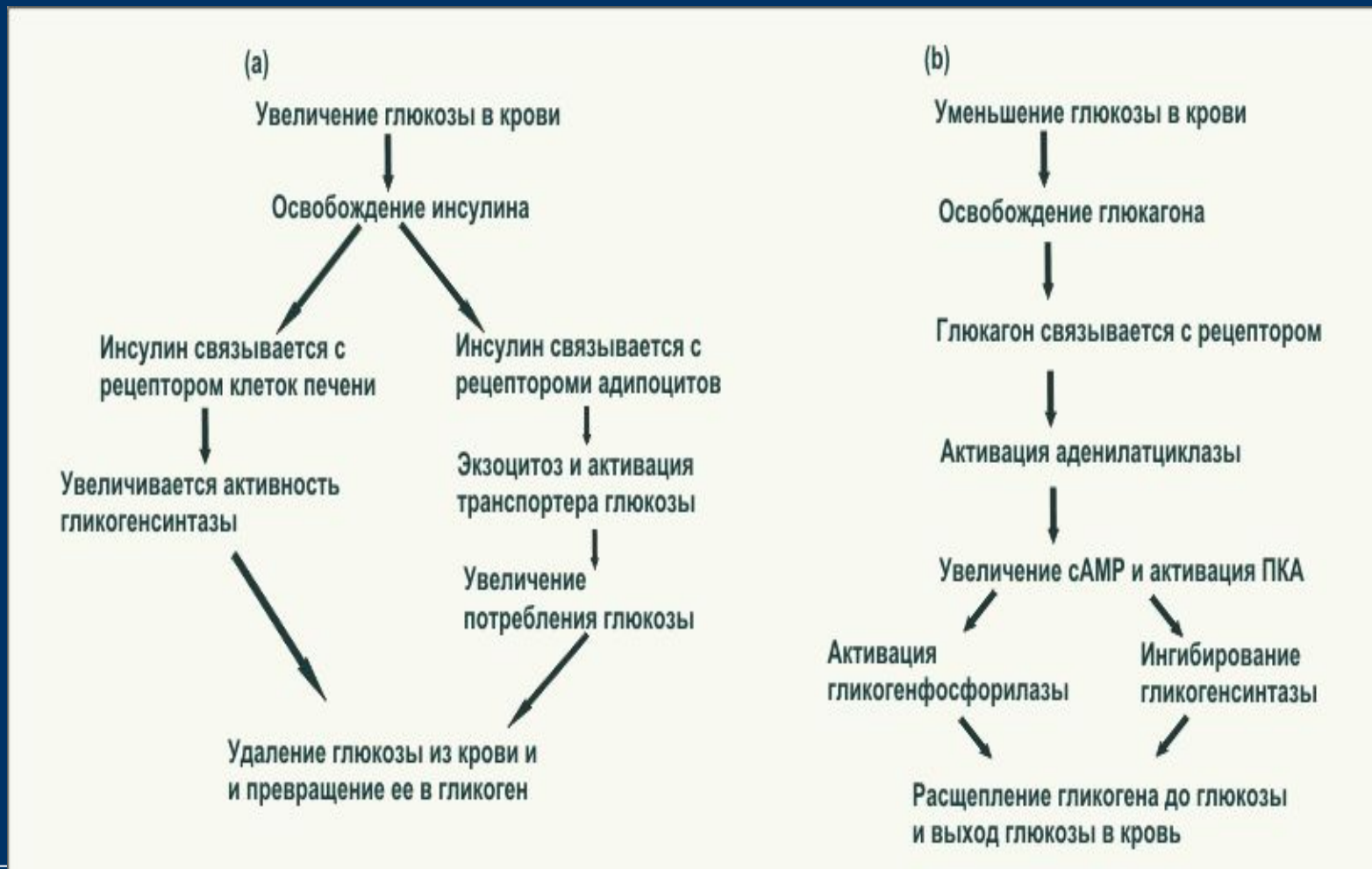
Эффекты глюкагона



Механизм действия глюкагона



Регуляция уровня глюкозы в крови



Участие инсулина и глюкагона в гомеостазе ГЛЮКОЗЫ

